

Neuer potentieller Mechanismus für Sehverlust entdeckt

Dank im Labor hergestellter menschlicher Mini-Netzhäute konnten Forschende komplexe Veränderungen der Netzhaut beobachten, wie sie bei der Makula-Degeneration auftreten. Dadurch entdeckten sie die sogenannte Zell-Extrusion als neuen potentiellen Mechanismus für neurodegenerative Erkrankungen der Netzhaut.

Sehzellen in der menschlichen Netzhaut sterben bei einigen Erkrankungen möglicherweise nicht einfach ab, sondern werden zuvor mechanisch aus dem Gewebe befördert. Das fanden Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vom Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und vom Zentrum für Regenerative Therapien Dresden (CRTD) an der TU Dresden jetzt heraus. Für ihre Forschung nutzten sie im Labor hergestellte menschliche Mini-Netzhäute, sogenannte Organoide. In der neuen Ausgabe des Fachjournals Nature Communications berichten sie über ihre Entdeckung, die insbesondere in Zusammenhang mit der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) den Weg für gänzlich neue Forschungsansätze ebnet.

„Dieses Prinzip, das als Zell-Extrusion bezeichnet wird, wurde bislang noch nicht bei neurodegenerativen Erkrankungen untersucht“, sagt Prof. Dr. Mike Karl, der die Forschungsgruppe leitet. AMD ist die Hauptursache für Erblindung und schwere Sehbehinderung in Deutschland. Schätzungen zufolge leidet ein Viertel der Menschen über 60 Jahren an AMD. Die Makula ist eine spezielle Region der menschlichen Netzhaut, die unter anderem für das scharfe Farbsehen benötigt wird. Bei der AMD sterben in der Makula tausende lichtempfindliche Sehzellen ab, die sogenannten Photorezeptoren.

„Das war der Ausgangspunkt für unser Forschungsprojekt: Wir haben beobachtet, dass Photorezeptoren verloren gehen, konnten aber in der Netzhaut keinen Zelltod feststellen“, erklärt Mike Karl, der am Dresdner Standort des DZNE und am CRTD tätig ist. „Die Hälfte aller Photorezeptoren ist innerhalb von zehn Tagen aus dem Netzhaut-Organoid verschwunden, aber offenkundig sind sie nicht in der Netzhaut gestorben. Das hat uns neugierig gemacht.“

Für die Forschenden – beteiligt waren neben dem DZNE und dem CRTD an der TU Dresden auch das Umweltforschungszentrum Leipzig (UFZ) – begann eine aufwendige Fahndung nach den Ursachen. Dadurch landeten sie bei einer Studie aus dem Jahr 2012 (doi: 10.1038/nature10999): Jody Rosenblatt vom King's College in London hatte damals erstmals die Extrusion lebender Zellen beschrieben – das mechanische Ausstoßen von Zellen aus einem Gewebe. Die dadurch außenliegenden Zellen sterben dann erst in Folge ab. Sie wies diesen Mechanismus an einfachen Epithelzellen der Niere nach. Mike Karl und sein Team zeigten jetzt in ihrer Pionierarbeit, dass diese Extrusion auch in der viel komplexeren Netzhaut, bestehend aus mehreren verschiedenen Zellarten, ausgelöst werden kann und zu Degeneration führt. Schon zuvor fanden Forschende heraus, dass sich bei AMD-Patientinnen und -Patienten einige Zellen außerhalb der Netzhaut befanden. Die Ursache dafür war bislang allerdings nicht bekannt. Die Zell-Extrusion könnte jetzt die lange fehlende Erklärung liefern.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler machten sich dabei eine Technik zunutze, die sie zuvor entwickelt haben: Sie arbeiten mit sogenannten Netzhaut-Organoiden – einem organartigen, dreidimensionalen Modell der menschlichen Netzhaut, das aus menschlichen Stammzellen im Labor gezüchtet wird. Diese Organoide weisen einige spezifische Merkmale der menschlichen Makula auf. Das Team fand heraus, dass zwei Substanzen die bei verschiedenen neurodegenerativen

Erkrankungen zuvor beschrieben wurden -- die Proteine HBEGF und TNF - ausreichen, um eine Degeneration im Netzhaut-Organoid auszulösen.

Während dieses Prozesses filmten die Forschenden die Organoide in Echtzeit; das sogenannte Live-Imaging gilt als Goldstandard, um Veränderungen von Zellen zu verfolgen. „Wir konnten die Degeneration von Photorezeptoren durch die Zell-Extrusion im Labor aufzeichnen“, sagt Mike Karl. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler fanden heraus, dass diese Extrusion durch Aktivierung des Proteins PIEZO1 ausgelöst wird, einem Sensor für biomechanische Kräfte.

Dass die Biomechanik möglicherweise eine größere Rolle bei der Degeneration der Netzhaut spielen könnte, ist eine neue Erkenntnis. „Die Netzhaut ist nicht als biomechanisch aktives Gewebe wie etwa ein Muskel bekannt. Man wusste, dass Erkrankungen im Nervensystem mit Formveränderungen von Zellen einhergehen, aber inwieweit sie von biomechanischen Kräften reguliert werden, wurde bislang noch nicht untersucht“, so Karl. Dank der Organoide konnte er mit seinem Team die Prozesse gewissermaßen im Zeitraffer beobachten: Während es bei AMD-Patientinnen und -Patienten mehrere Jahre oder sogar Jahrzehnte dauert, bis Photorezeptoren verschwinden, konnte dieser Prozess im Labor jetzt in nur 40 Tagen nachvollzogen werden. Im nächsten Schritt wollen die Forschenden jetzt herausfinden, ob dieser Mechanismus in der Netzhaut beim Patienten genauso auftritt wie in den Organoiden. Erste Daten und viele inhaltliche Übereinstimmungen legen nahe, dass es sich um den gleichen Mechanismus handeln könnte, aber der Beweis steht noch aus.

In ihrer Studie stellten die Dresdner Forschenden auch fest, dass sich die Extrusion unter Laborbedingungen im Modell verhindern lässt, wenn experimentelle Substanzen zum Einsatz kommen: Mit einem speziellen Schlangengift haben sie den Mechanosensor PIEZO1 auf den Zellen blockiert. In der Folge wurden nicht nur die Photorezeptoren nicht ausgestoßen, sondern auch weitere krankhafte Veränderungen in der Netzhaut verhindert. „Das macht Hoffnung auf die Entwicklung künftiger präventiver und therapeutischer Behandlungen für komplexe neurodegenerative Erkrankungen wie der AMD“, bilanziert Mike Karl.

Über das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)

Das DZNE ist ein von Bund und Ländern gefördertes Forschungsinstitut, das bundesweit zehn Standorte umfasst. Es widmet sich Erkrankungen des Gehirns und Nervensystems wie Alzheimer, Parkinson und ALS, die mit Demenz, Bewegungsstörungen und anderen schwerwiegenden Beeinträchtigungen der Gesundheit einhergehen. Bis heute gibt es keine Heilung für diese Erkrankungen, die eine enorme Belastung für unzählige Betroffene, ihre Familien und das Gesundheitssystem bedeuten. Ziel des DZNE ist es, neuartige Strategien der Vorsorge, Diagnose, Versorgung und Behandlung zu entwickeln und in die Praxis zu überführen. Dafür kooperiert das DZNE mit Universitäten, Universitätskliniken und anderen Institutionen im In- und Ausland. Das Institut ist Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft und zählt zu den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung. www.dzne.de

Über das Zentrum für Regenerative Therapien Dresden (CRTD)

Am Zentrum für Regenerative Therapien Dresden (CRTD) der TU Dresden widmen sich Spitzenforscher und -forscherinnen aus mehr als 30 Ländern neuen Therapieansätzen. Sie entschlüsseln die Prinzipien der Zell- und Geweberegeneration und ergründen deren Nutzung für Diagnose, Behandlung und Heilung von Krankheiten. Das CRTD verknüpft Labor und Klinik, vernetzt Wissenschaft und Klinik, nutzt Fachwissen in Stammzellforschung, Entwicklungs- und Regenerationsbiologie, um letztlich die Heilung von Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson, hämatologischen Krankheiten wie Leukämie, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes sowie Augen-

und Knochenerkrankungen zu erreichen.

Das CRTD wurde 2006 als Forschungszentrum der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gegründet und bis 2018 als DFG-Forschungszentrum, sowie als Exzellenzcluster gefördert. Seit 2019 wird das CRTD mit Mitteln der TU Dresden und des Freistaates Sachsen finanziert.

Das CRTD ist eines von drei Instituten der zentralen wissenschaftlichen Einrichtung Center for Molecular and Cellular Bioengineering (CMCB) der TU Dresden.

Originalpublikation:

Manuela Völkner, Felix Wagner, Lisa Maria Steinheuer, Madalena Carido, Thomas Kurth, Ali Yazbeck, Jana Schor, Stephanie Wieneke, Lynn J. A. Ebner, Claudia Del Toro Runzer, David Taborsky, Katja Zoschke, Marlen Vogt, Sebastian Canzler, Andreas Hermann, Shahryar Khattak, Jörg Hackermüller & Mike O. Karl: HBEGF-TNF induce a complex outer retinal pathology with photoreceptor cell extrusion in human organoids.

Nature Communications (Oktober 2022)

Link: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33848-y>